

Комбинация алоглиптина и пиоглитазона при сахарном диабете 2 типа



Моргунова Т.Б.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation), к концу 2021 г. число людей с СД2 достигло 537 млн и продолжает расти. Учитывая прогрессирующее течение заболевания, большинству пациентов требуется назначение комбинации сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза. В представленном обзоре литературы обсуждаются преимущества и недостатки назначения комбинации препаратов алоглиптина и пиоглитазона у пациентов с СД2.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Моргунова Т.Б. Комбинация алоглиптина и пиоглитазона при сахарном диабете 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 2. С. 47–56. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-2-47-56>

Статья поступила в редакцию 12.04.2023. Принята в печать 09.06.2023.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа; лечение; алоглиптин; пиоглитазон; тиазолидинионы

Alogliptin and pioglitazone combination for type 2 diabetes mellitus

Morgunova T.B.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most common endocrine diseases. According to the International Diabetes Federation, by the end of 2021, the number of people with T2DM has reached 537 million and continues to grow. Given the progressive course of the disease, most patients need the combination of hypoglycemic drugs that affect different components of pathogenesis. This literature review discusses the advantages and disadvantages of prescribing a combination of alogliptin and pioglitazone in patients with T2DM.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

For citation: Morgunova T.B. Alogliptin and pioglitazone combination for type 2 diabetes mellitus. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (2): 47–56. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-2-47-56> (in Russian)

Received 12.04.2023. Accepted 09.06.2023.

Keywords:

type 2 diabetes mellitus; treatment; alogliptin; pioglitazone; thiazolidinediones

По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), к концу 2021 г. число людей с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) достигло 537 млн и продолжает расти. Согласно прогнозам IDF, к 2045 г. СД будут страдать 629 млн человек [1]. Известно, что доля людей с ожирением и инсулинорезистентностью

среди пациентов с СД2 достаточно велика и, по данным ряда авторов, превышает 85% [2, 3]. Закономерно, что распространенность СД2 у людей с ожирением по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела, значительно выше. Согласно результатам крупного российского эпидемиологического исследования NATION, в группе людей с ин-

дексом массы тела (ИМТ) <25 кг/м² распространенность СД2 составила 1,1%, а в группе с ИМТ от 25 до 30 кг/м² – 3,9%. У пациентов с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²) распространенность СД2 достигает 12,0%. Причем распространенность СД2 у людей с ожирением была сходной у женщин и мужчин во всех возрастных группах (20–44, 45–59 и 60–79 лет) [4].

Патогенез СД2 достаточно сложный, в основе гипергликемии лежат 3 основных механизма: инсулинорезистентность, дисфункция β-клеток и избыточная продукция глюкозы печенью. Важную роль играют и другие факторы: нарушение секреции инкретинов, в частности глюкагоноподобного пептида-1, избыток глюкагона, усиление реабсорбции глюкозы в почках.

Имеющиеся на сегодняшний день классы сахароснижающих препаратов позволяют воздействовать на разные звенья патогенеза СД2. Базовым препаратом остается метформин. В составе комбинированной терапии могут быть использованы препараты разных классов, выбор в значительной степени определяется доминирующей клинической проблемой у пациента. Так, согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, в некоторых клинических ситуациях [наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек (ХБП), ожирения, риска гипогликемий] определенные классы сахароснижающих средств (либо отдельные препараты) имеют доказанные преимущества [1]. Например, больным с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендовано использовать в составе сахароснижающей терапии ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, обладающие доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами. Пациентам с высоким риском гипогликемий рекомендовано назначение в составе сахароснижающей терапии препаратов с низким риском их развития – метформина, ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2, тиазолидиндионов (ТЗД). За последние годы в качестве комбинированной терапии все чаще назначают сахароснижающие препараты новых классов: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Для снижения риска макрососудистых осложнений – основной причины ранней инвалидизации и смертности пациентов, необходим многофакторный подход, который включает эффективное и безопасное снижение гликемии, коррекцию артериального давления и показателей липидного спектра. Отсрочка интенсификации при СД2 зачастую касается не только сахароснижающей, но также антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

По результатам анализа базы данных 254 925 пациентов с СД2, проживающих в Великобритании, у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний в возрастных группах (18–39, 40–49 и 50–59 лет) в среднем до назначения терапии проходило 20,4 мес [95% доверительный интервал (ДИ) 20,3–20,5], 10,9 мес (95% ДИ 10,8–11,0) и 9,5 мес (95% ДИ 9,4–9,6) при выявленной дислипидемии и 28,1 (95% ДИ 28,0–28,2), 19,2 (95% ДИ 19,1–19,3) и 19,9 мес (95% ДИ 19,8–20,0) при артериальной гипертензии [5].

Очевидно, что такая отсрочка в назначении и интенсификации терапии сопряжена с более высоким риском поздних и прежде всего макрососудистых осложнений. По сравнению с пациентами с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) <7% у пациентов с уровнем HbA1c ≥7% задержка на 1 год в интенсификации терапии сопровождалась значимым повышением риска инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечной недостаточности (СН) [6].

Именно поэтому достижение оптимальных показателей гликемического контроля, липидного спектра и артериального давления (АД) – это стратегия, предложенная в большинстве руководств по лечению СД2.

Механизм действия и история применения тиазолидиндионов

Один из классов сахароснижающих препаратов – ТЗД (глитазоны). Действие ТЗД опосредовано снижением инсулинорезистентности. ТЗД – синтетические лиганды специфических ядерных рецепторов PPARγ (γ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом). PPARγ экспрессируются преимущественно в ядрах клеток скелетных мышц и жировой ткани, а также печени. Активация PPARγ модулирует транскрипцию генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов, что в присутствии эндогенного инсулина ведет к повышению транспорта глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК) в ткани. ТЗД повышают экспрессию и транслокацию переносчиков GLUT-1 и GLUT-4, что увеличивает поглощение глюкозы жировой и мышечной тканями. Таким образом, применение ТЗД приводит к уменьшению выработки глюкозы в печени и увеличению периферической утилизации глюкозы при инсулинорезистентности. Восстановление рецепции инсулина на клеточном уровне способствует основному метаболическому пути биологических эффектов инсулина, снижая митотический, пролиферативный компонент действия инсулина.

История применения ТЗД в клинической практике уже достаточно длительная. В 1988 г. был синтезирован троглитазон, а в 1997 г. он был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food Drug Administration, FDA) для лечения СД2. Через несколько недель появились первые сообщения о потенциально высокой гепатотоксичности троглитазона, поэтому в марте 2000 г. троглитазон был запрещен FDA [7].

В это же время были синтезированы препараты росиглитазон и пиоглитазон, одобренные FDA для лечения СД2. В 1999 г. в литературе появились первые сообщения о сердечно-сосудистых рисках, ассоциированных с приемом росиглитазона. В 2007 г. был опубликован метаанализ 42 исследований по росиглитазону, в котором показано, что его применение сопровождается повышением риска ИМ и смерти от сердечно-сосудистых причин. Так, в группе росиглитазона по сравнению с контрольной группой отношение рисков (ОР) развития ИМ составило 1,43 (95% ДИ 1,03–1,98; *p*=0,03), а ОР смерти от сердечно-сосудистых причин – 1,64 (95% ДИ 0,98–2,74; *p*=0,06) [8].

Позже, в 2011 г., Европейское агентство по лекарственным средствам рекомендовало приостановить продажи росиглитазона, FDA ввело ограничения на применение этого препарата. Указанные ограничения не касались пиоглитазона.

Напротив, в 2005 г. были опубликованы результаты исследования PROactive, согласно которым применение пиоглитазона сопровождается снижением риска MACE (Major adverse cardiac event – значительное нежелательное сердечно-сосудистое явление) у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе на 16% [9].

Место тиазолидиндионов в современных клинических рекомендациях

ТЗД (пиоглитазон и росиглитазон) представлены в международных и национальных клинических рекомендациях по лечению пациентов с СД2. Снижение HbA1c на фоне применения ТЗД составляет 0,6–1,6% [10–12]. К преимуществам класса ТЗД можно отнести прежде всего низкий риск гипогликемий, потенциально протективное влияние на β -клетки, улучшение липидного спектра. В отношении пиоглитазона – снижение риска макрососудистых осложнений. Среди недостатков этого класса отмечены прибавка массы тела, риск периферических отеков, повышение риска переломов трубчатых костей у женщин и медленное начало действия. Применение ТЗД у пациентов с наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием считается безопасным (нейтральным), также и при ХБП С1–3а. Не рекомендовано назначение глитазонов при СН и пациентам с ожирением.

Современные международные рекомендации по терапии СД2 – консенсус Американской диабетической ассоциации/Европейской ассоциации по изучению диабета (ADA/EASD) 2022 г., а также обновленные стандарты ADA 2023 г. рекомендуют отдавать предпочтение органопротективным классам сахароснижающих препаратов, в число которых был включен пиоглитазон, вне зависимости от предшествующей терапии метформином у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким сердечно-сосудистым риском (наличием ≥ 3 факторов кардиоваскулярного риска), или метаболическим неалкогольным стеатогепатитом (неалкогольной жировой болезнью печени) в анамнезе. В обновленных стандартах по лечению СД ADA 2023 г. была выделена отдельная ниша для применения пиоглитазона – для снижения риска инсульта или ИМ у пациентов с историей острого нарушения мозгового кровообращения и признаками инсулинорезистентности или предиабетом [13, 14].

Эффективность пиоглитазона

Пиоглитазон обеспечивает эффективное улучшение гликемического контроля (в монотерапии до 1,6%) [12]. При лечении пиоглитазоном снижается продукция глюкозы в печени и увеличивается поглощение глюкозы периферическими тканями, поэтому у пациентов с СД2 на фоне терапии пиоглитазоном снижается уровень гликемии как натощак, так и после приема пищи. Улучшение гликемического контроля сопровождается снижением концентрации инсулина в плазме натощак и после приема пищи. В исследованиях *in vivo* и на моделях животных было показано что ТЗД также могут обладать протективным действием в отношении β -клеток [15–17].

Для пиоглитазона характерно относительно медленное снижение гликемии, но длительное удержание гликемического контроля. Так, снижение уровня HbA1c отмечается уже через 4–8 нед, но максимальный эффект наблюдается после 16–24 нед лечения [18]. По данным ряда исследований, удержание гликемии в случае терапии пиоглитазоном составляет 2 года [19, 20], а по данным M. Hanefeld, может достигать 5 лет [21]. Для росиглитазона также характерно устойчивое сахароснижающее действие [22].

Кардиопротективные эффекты пиоглитазона

Помимо устойчивого гликемического контроля, пиоглитазон характеризуется кардиопротективными эффектами. Основанием для такого вывода послужили данные как крупных рандомизированных исследований, относительно небольших наблюдательных исследований, так и результаты работ по изучению влияния пиоглитазона на риск прогрессирования атеросклероза.

В 2005 г. были опубликованы результаты исследования PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events – Проспективное клиническое исследование пиоглитазона при макрососудистых событиях) по влиянию пиоглитазона на риск повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 [9]. PROactive – проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое включены 5238 пациентов с СД2 и макрососудистыми осложнениями (перенесенные ИМ, инсульт, чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование не менее чем за 6 мес, острый коронарный синдром не менее чем за 3 мес до включения, атеросклероз сосудов ног). Исходно пациенты получали любой вариант сахароснижающей терапии с инсулином и без него, за исключением монотерапии инсулином.

Пациенты были рандомизированы в группу терапии пиоглитазоном с титрацией дозы препарата от 15 до 45 мг ($n=2605$) или плацебо ($n=2633$). Исходно средний возраст пациентов составлял 62 года, длительность анамнеза СД2 в среднем – 9,5 года, средний уровень HbA1c – 8,1%, среднее время наблюдения – 34,5 мес. Первичная комбинированная конечная точка развилась у 514 из 2605 пациентов в группе пиоглитазона и у 572 из 2633 – в группе плацебо (ОР 0,90; 95% ДИ 0,80–1,02, $p=0,095$). При анализе отдельных компонентов первичной конечной точки реже в группе пиоглитазона развивались ИМ и инсульт в сравнении с группой плацебо, однако эти отличия не были статистически значимыми (ОР 0,83; 95% ДИ 0,65–1,06; ОР 0,81; 95% ДИ 0,61–1,07 соответственно). При анализе вторичной конечной точки отмечено значимое снижение смертности от всех причин, риска ИМ и инсульта (ОР 0,84; 95% ДИ 0,72–0,98; $p=0,027$) [9]. В проведенном *post hoc* анализе исследования PROactive было показано значимое снижение риска повторного ИМ – на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,52–0,99; $p=0,045$) и инсульта на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,34–0,85; $p=0,009$) у пациентов, ранее перенесших ИМ или инсульт [23, 24].

Первичная конечная точка в исследовании PROactive включала очень много компонентов: смерть от любой причины,

нефатальный ИМ, инсульт, острый коронарный синдром, ампутация нижних конечностей, реваскуляризация коронарных артерий или артерий нижних конечностей. При этом пиоглитазон, продемонстрировав снижение отдельных компонентов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, не показал преимуществ с точки зрения первичной комбинированной конечной точки. Включение в первичную конечную точку ампутации, реваскуляризации коронарных артерий и артерий ног, по мнению авторов, могло свидетельствовать наравне с такими событиями, как ИМ или инсульт, о прогрессировании макрососудистых осложнений [9]. Вместе с тем при оценке вторичных конечных точек и общепринятого MACE, который включает ИМ, инсульт, сердечно-сосудистую смертность, было получено 16% снижение риска MACE на фоне лечения пиоглилизазоном за счет 28% снижения риска ИМ у больных с ранее перенесенными ИМ и 47% снижения риска инсультов у больных, имевших в анамнезе инсульты. Позже были опубликованы результаты метаанализа, показавшие снижение риска повторных сердечно-сосудистых событий на фоне терапии пиоглилизазоном на 26% [25].

Результаты проведенных исследований, в том числе исследования PROactive, послужили основанием для инициации исследования IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke – Лечение инсулинорезистентности после инсульта), в котором оценивали эффекты пиоглилизазона у пациентов с инсулинорезистентностью, но без СД с недавно перенесенным ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА). В это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование были включены 3876 пациентов с инсулинорезистентностью без СД (индекс инсулинорезистентности – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR >3,0) после недавно перенесенного ишемического инсульта или ТИА. Пациенты были рандомизированы в группу терапии пиоглилизазоном с титрацией до 45 мг ($n=1939$) или плацебо ($n=1937$); средний период наблюдения составил 4,8 года. Риск развития первичной конечной точки (фатального и нефатального инсульта или ИМ) был значимо ниже в группе пиоглилизазона по сравнению с плацебо (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,93). При этом было значимым снижение на 28% частоты нефатального ишемического (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57–0,92), но не геморрагического инсульта (ОР 1,11; 95% ДИ 0,45–2,73). В дальнейшем были опубликованы результаты *post hoc* анализа. В него вошли 2885 пациентов из когорты исследования IRIS с предиабетом. Было показано, что и в этой группе пиоглилизазон снижал риск повторного инсульта/ИМ на 43% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,39–0,84), любого инсульта – на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,42–0,99), острого коронарного синдрома – на 53% (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26–0,85) [26].

Также был проведен ряд исследований по изучению влияния пиоглилизазона на риск прогрессирования атеросклероза. Наибольший интерес представляют результаты двух клинических многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований: CHICAGO (Carotid IntimaMedia Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone – Толщина комплекса интима–медиа при атеросклерозе на фоне введения пиоглилизазона) и PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation – Влияние пиоглилизазона на регрессию внутрисосудистой соногра-

фической коронарной обструкции, проспективная оценка). В исследование CHICAGO были включены 462 пациента с СД2, средним возрастом 60 лет, средним ИМТ 32 кг/м², длительностью СД 7,7 года, средним уровнем HbA1c 7,4%.

К проводимой (любой) сахароснижающей терапии был добавлен пиоглилизазон в дозе 15–45 мг или глимепирид 1–4 мг. Исходно и через 72 нед лечения у пациентов оценивали толщину комплекса интима–медиа левой и правой общей сонной артерии. Через 72 нед увеличение средней толщины комплекса интима–медиа происходило медленнее в группе терапии пиоглилизазоном по сравнению с группой глимеперида при сопоставимом контроле гликемии ($-0,001$ по сравнению с $0,012$ мм соответственно; разница – $0,013$ мм; 95% ДИ от $-0,024$ до $-0,002$; $p=0,02$). В группе терапии пиоглилизазоном также отмечено замедление увеличения максимальной толщины комплекса интима–медиа ($0,002$ по сравнению с $0,026$ мм соответственно; разница $-0,024$ мм; 95% ДИ от $-0,042$ до $-0,006$; $p=0,008$). Следует отметить, что благоприятное влияние пиоглилизазона на толщину комплекса интима–медиа не зависело от возраста, пола, уровня систолического артериального давления, длительности СД, ИМТ, HbA1c и применения статинов [27].

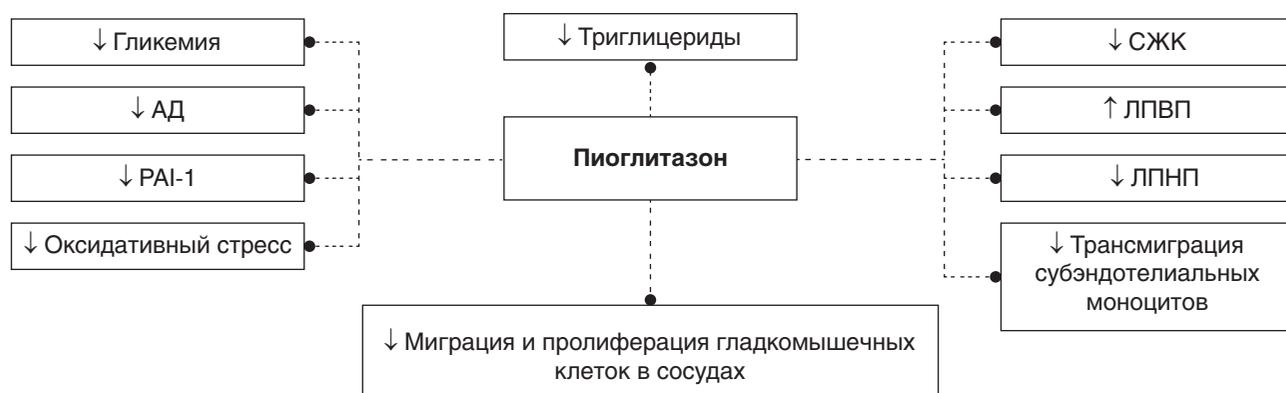
В исследовании PERISCOPE для оценки прогрессирования атеросклероза у 534 пациентов с СД2 и ишемической болезнью сердца использовали внутрисосудистое ультразвуковое исследование. На протяжении 18 мес в дополнение к имеющейся сахароснижающей терапии пациенты принимали пиоглилизазон в дозе 15–45 мг или глимепирид 1–4 мг. На фоне терапии глимепиридом отмечено увеличение объема атеросклеротической бляшки на 0,73% (95% ДИ 0,33–1,12%), на фоне терапии пиоглилизазоном – уменьшение на 0,16% (95% ДИ от $-0,57$ до $0,25$ %; $p=0,002$) [31]. Кроме того, по данным ряда исследований, пиоглилизазон уменьшал объем атеросклеротических бляшек в коронарных артериях как у пациентов с СД, так и без СД, а также предотвращал рестеноз артерий после стентирования [28–31].

Для пиоглилизазона характерно кардиопротективное влияние, более значимое у пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями (ранее перенесенным ИМ, инсультом, ТИА). Очевидно, что положительное влияние пиоглилизазона на сердечно-сосудистую систему обусловлено не только его сахароснижающим действием. Все эффекты пиоглилизазона на кардиоваскулярные факторы суммированы на рисунке. Пиоглилизазон повышает чувствительность к инсулину, долгосрочно снижает уровень HbA1c и оказывает благоприятное влияние на липидный профиль (снижает уровень триглицеридов и СЖК, повышает уровень липопротеинов высокой плотности). Терапия пиоглилизазоном приводит к перераспределению жира из висцерального в подкожное депо, что ведет к снижению липотоксичности. Кроме этого, нормализует секрецию адипокинов, особенно адипонектина, улучшает эндотелиальную дисфункцию и снижает концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 и С-реактивного белка [32].

Безопасность пиоглилизазона

Задержка жидкости и сердечная недостаточность

Зона особого интереса – СН на фоне применения ТЗД. Частота возникновения отеков при проведении монотерапии



Влияние пиоглилизона на кардиоваскулярные факторы риска. Адаптировано по [32]

АД – артериальное давление; СЖК – свободные жирные кислоты; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

пиоглилизон составляет около 5%, в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулином – выше, достигая 10% [33]. Отек формируется вследствие сочетания двух факторов: периферической вазодилатации и задержки натрия почками за счет активации PPAR γ в нефроне [34, 35]. Вместе с тем отеки редко служат причиной отмены пиоглилизона (у 0,95% из 12 772 пациентов) [36]. Возможные подходы к нивелированию этого побочного эффекта: применение средней дозы (≤ 30 мг) пиоглилизона, поскольку отеки развиваются дозозависимо, или, в случае задержки жидкости, комбинирование ТЗД с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 либо диуретиками (тиазидными, тиазидоподобными, или калийсберегающими/антагонистами рецепторов альдостерона) [37]. Данные по частоте нежелательных явлений на разных режимах приема пиоглилизона представлены в табл. 1.

Пиоглилизон не оказывает отрицательного влияния на функцию левого желудочка и улучшает его диастолическую функцию у пациентов с СД2 [38]. По данным исследования PROactive, частота развития СН была выше в группе терапии пиоглилизон по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$): 5,7 и 4,1% пациентов, получавших пиоглилизон и плацебо, были госпитализированы по поводу застойной СН. Однако смертность по причине СН не возростала на фоне терапии пиоглилизон. Кроме того, в дальнейшем риск смерти, возникновения ИМ или инсульта был на 36% ниже в группе пиоглилизона в сравнении с группой плацебо [39].

Следует учитывать, что в этих исследованиях принимали участие пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском и длительным стажем СД. Остается неясным, относится ли та же проблема к пациентам с более низким риском сердечно-сосудистых заболеваний и меньшим стажем СД. Таким образом, несмотря на то что задержка жидкости может отмечаться у 5–10% пациентов, получающих ТЗД, сердечная недостаточность развивается у небольшого числа. Однако при назначении пиоглилизона пациентам, особенно из группы риска развития СН, следует предупредить о необходимости обратиться к врачу в случае развития отеков.

Прибавка массы тела

Прибавка массы тела – это одно из наиболее часто встречающихся нежелательных явлений, связанных с терапией ТЗД. Так, на протяжении 1 года монотерапии пиоглилизон

прибавка массы тела в среднем составляет 2–3 кг, причем чаще это происходит у пациентов с исходно большей массой тела [33, 40]. Прибавка массы тела может быть вызвана задержкой жидкости и накоплением жировой ткани. Однако накопление жировой ткани сопровождается перераспределением жира из висцерального в подкожное депо. После связывания с PPAR γ ТЗД стимулируют подкожные адипоциты к делению и индуцируют гены, участвующие в липогенезе. Вновь образованные подкожные адипоциты поглощают СЖК, что приводит к заметному уменьшению их в плазме и снижению поступления СЖК в печень/мышцы/ β -клетки. Следует отметить, что прибавка массы тела редко (0,92% из 12 772 пациентов, получавших пиоглилизон) становится причиной отмены пиоглилизона [36].

Переломы

По данным ряда исследований, прием ТЗД ассоциирован с повышением риска переломов, преимущественно у женщин старшего возраста. Так, по результатам исследования PROactive, частота переломов составила 5,1% у женщин, получавших пиоглилизон, и 2,5% у пациенток из группы получавших плацебо. Соответственно риск переломов может составлять для женщин 0,5 перелома на 100 пациенто-лет. Увеличения частоты переломов у мужчин отмечено не было: частота переломов составила у 1,7% мужчин в группе пиоглилизона и у 2,1% в группе плацебо [41]. Таким образом, следует учитывать риск переломов у пациентов, длительно получающих ТЗД.

Результаты клинических исследований комбинации алоглиптина и пиоглилизона

Комбинация ТЗД и ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа вызывает большой интерес, поскольку обеспечивает одновременное воздействие на разные звенья патогенеза СД2. По сути, комбинация ТЗД и ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа может быть назначена достаточно рано, даже с момента постановки диагноза СД.

В настоящее время в России зарегистрирован комбинированный препарат пиоглилизона и ингибитора дипептидилпептидазы 4-го типа алоглиптина – Инкресинк®. Препарат Инкресинк® зарегистрирован в двух дозах: 25 мг алоглиптина + 15 мг

Таблица 1. Нежелательные явления в зависимости от дозы пиоглитазона

Доза пиоглитазона, мг	Частота при приеме пиоглитазона, %	Частота при приеме плацебо, %	Отношение рисков	95% доверительный интервал	p
Первичная конечная точка					
15	18	32,4	0,89	0,65–1,25	–
30	13,5	20	0,4	0,15–1,07	–
15–30	16	29	0,48	0,3–0,76	0,002
45	10	13	0,76	0,59–0,94	0,01
Периферические отеки					
15	58	54	1,08	0,78–1,43	0,63
30	45	49	0,79	0,45–1,38	0,40
45	14	9	1,83	1,44–2,31	<0,0001
Увеличение массы тела					
15	67	62	0,90	0,65–1,25	0,54
30	69	57	1,26	0,78–2,03	0,35
45	59	35	2,18	1,94, 2,45	<0,0001
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности					
15	3	5	0,65	0,13–3,38	0,61
30	1	3	0,37	0,02–5,94	0,48
45	3	2	1,67	1,00–2,79	0,05

пиоглитазона и 25 мг алоглиптина + 30 мг пиоглитазона для перорального приема 1 раз в день. Показания к применению препарата Инкресинк®: в качестве монотерапии, в тройной комбинации с метформином или препаратом сульфонилмочевины.

Эффективность и безопасность комбинации алоглиптина и пиоглитазона изучали в ряде клинических исследований [42–44]. Проведенные исследования были со сходным дизайном: рандомизированные двойные слепые с параллельным дизайном, плацебо-контролируемые (табл. 2).

В исследовании, проведенном S. Rosenstock и соавт., комбинацию алоглиптина и пиоглитазона назначали пациентам с СД2, ранее не получавшим сахароснижающую терапию. В исследование были включены 655 пациентов с уровнем HbA1c от 7,5 до 11%. Пациенты рандомизированы на 4 группы: монотерапии алоглиптином 25 мг; монотерапии пиоглиптоном 30 мг; комбинации алоглиптина 12,5 мг + пиоглиптона 30 мг; комбинации алоглиптина 25 мг + пиоглиптона 30 мг. Через 26 нед терапии с применением комбинации алоглиптин 25 мг + пиоглиптона 30 мг отмечено снижение HbA1c в среднем на 1,7% от исходного 8,8%. Снижение HbA1c при комбинации алоглиптин + пиоглиптона (на 1,56 и 1,71% соответственно) было более выраженным в сравнении с монотерапией алоглиптином (0,96%) или пиоглиптоном (1,15%). Также большее число пациентов, принимающих комбинацию алоглиптин + пиоглиптона (63%), достигли уровня HbA1c <7% в сравнении с монотерапией алоглиптином и пиоглиптоном (24 и 34% соответственно; $p<0,001$). При более высоком исходном HbA1c было более выраженным его снижение. У пациентов с HbA1c исходно >8,5%, при комбинации алоглиптина и пиоглиптона сниже-

ние в среднем составило 2,1%. Таким образом, комбинация алоглиптина и пиоглиптона у пациентов, ранее не получавших сахароснижающую терапию, обеспечивала эффективное улучшение гликемического контроля. В целом переносимость и монотерапии, и комбинации препаратов была хорошей [42].

В исследование E. Bosi и соавт. были включены 803 пациента с СД2, получавших метформин в дозе ≥ 1500 мг или пиоглиптона в дозе 30 мг. Пациентам был добавлен алоглиптин или доза пиоглиптона увеличена до максимальной – 45 мг. Длительность исследования – 52 нед. Уровень HbA1c оценивали через 26 и 52 нед. По результатам было отмечено более выраженное снижение уровня HbA1c при добавлении алоглиптина в сравнении с увеличением дозы пиоглиптона: в группе метформин + пиоглиптона 30 мг + алоглиптин 25 мг (MET + ПИО + АЛО) среднее снижение HbA1c от исходного составило 0,7% по сравнению со снижением на 0,29% в группе метформин + пиоглиптона 45 мг (MET + ПИО) ($p<0,001$). Закономерно больше пациентов через 52 нед терапии достигли целевого уровня HbA1c при добавлении алоглиптина 25 мг в сравнении с увеличением дозы пиоглиптона: целевого HbA1c $\leq 7,0\%$ достигли 33,2% пациентов по сравнению с 21,3%, $\leq 6,5\%$ достигли 8,7% пациентов по сравнению с 4,3% ($p<0,001$).

Кроме того, в группе, где пациентам был добавлен алоглиптин, отмечено значимое улучшение по сравнению с группой метформина и пиоглиптона индекса проинсулин/инсулин ($p<0,001$), что свидетельствует об улучшении функции β -клеток. Частота возникновения гипогликемий была низкой и составила в группе MET + ПИО + АЛО 4,5%, в группе MET + ПИО – 1,5%.

Таблица 2. Клинические исследования по применению комбинации алоглиптина и пиоглитазона

Исследование	п, абс.	Длительность СД, годы	Исходный уровень HbA1c, %	Длительность лечения, нед	Первичная конечная точка: изменение от исходного
Начальная комбинированная терапия [42]	655	3	8,8	26	HbA1c
АЛО добавлен к МЕТ + ПИО [43]	803	6,9–7,5	8,1–8,3	52	HbA1c
АЛО + ПИО добавлены к МЕТ [44]	1554	5,6–7,6	8,5–8,6	26	HbA1c

Примечание. АЛО – алоглиптин; ПИО – пиоглитазон; МЕТ – метформин.

Нежелательные явления, связанные с приемом препарата, возникли у 88 пациентов (21,8%) в группе МЕТ + ПИО + АЛО, у 75 человек (18,8%) в группе МЕТ + ПИО. Наиболее часто развивались периферические отеки: у 2,0 и 3,0% в группах МЕТ + ПИО + АЛО и МЕТ + ПИО соответственно [43].

В исследование R.A. DeFronzo и соавт. были включены 1554 пациента с СД2 на монотерапии метформином. Длительность исследования составила 26 нед. Исходный уровень HbA1c – от 7,5 до 10%. Пациенты были разделены на 12 групп: к терапии метформином добавлены плацебо, алоглиптин 12,5 или 25 мг, пиоглитазон 15, 30 или 45 мг, комбинация алоглиптина 12,5 мг с разными дозами пиоглитазона (15, 30, 45 мг), алоглиптин 25 мг с разными дозами пиоглитазона (15, 30, 45 мг). При назначении комбинации алоглиптина и пиоглитазона снижение уровня HbA1c было более выраженным в сравнении с монотерапией пиоглитазоном ($p < 0,001$). Добавление комбинации алоглиптин 25 мг + пиоглитазон 30 мг привело к снижению HbA1c в среднем на 1,4%. Динамика глюкозы плазмы натощак также была более выраженной при добавлении комбинации алоглиптина и пиоглитазона в сравнении с монотерапией пиоглитазоном ($p < 0,001$). Кроме того, добавление комбинации алоглиптина и пиоглитазона сопровождалось более выраженным улучшением показателей функции β -клеток [соотношение проинсулин:инсулин и НОМА β -клеток (модель оценки гомеостаза функции β -клеток)] в сравнении с монотерапией пиоглитазоном ($p < 0,001$). В отношении переносимости и безопасности в целом комбинация алоглиптина и пиоглитазона характеризовалась хорошей переносимостью. Частота нежелательных явлений была сходной между монотерапией пиоглитазоном и комбинацией алоглиптин + пиоглитазон. Прибавка массы тела встречалась относительно редко – 2,8 и 2,3% у пациентов в группе монотерапии пиоглитазоном и в группе комбинации алоглиптин + пиоглитазон соответственно. Отеки зарегистрированы также у 2,6 и 3,6% пациентов в группе монотерапии пиоглитазоном и в группе комбинации алоглиптин + пиоглитазон соответственно. За 26 нед исследования зарегистрированы только 2 случая СН [44].

Согласно результатам исследования H.J. Kim и соавт., у пациентов с недавно диагностированным СД2 и неадекватным контролем гликемии на метформине комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном обеспечивала лучший гликемический контроль в сравнении с монотерапией алоглиптином

и при этом меньшей вариабельностью гликемии по сравнению с производным сульфонилмочевины (глимепиридом) [45].

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод о том, что фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглитазона обеспечивает эффективное улучшение гликемического контроля, более выраженное в сравнении с любым компонентом в отдельности, и этот эффект сохраняется на протяжении 26–52 нед.

При назначении любого варианта сахароснижающей терапии особого внимания требуют отдельные группы пациентов, в частности пациенты со снижением функции почек. Для применения препарата Инкресинк® нет ограничений при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) > 50 мл/мин. Если СКФ < 50 мл/мин, то алоглиптин + пиоглитазон не рекомендуется применять в дозе 25 мг + 15 мг и 25 мг + 30 мг, поскольку при СКФ < 50 мл/мин алоглиптин рекомендован в дозе 12,5 мг.

Таким образом, комбинация пиоглитазона и алоглиптина воздействует на разные звенья патогенеза СД2 за счет подавления секреции глюкагона и усиления инсулина, улучшения эффектов инкретинов, повышения опосредованного инсулином поглощения глюкозы периферическими тканями, снижения липолиза и глюконеогенеза.

Заключение

В настоящее время для эффективного лечения большинства с пациентов СД2 необходима комбинированная сахароснижающая терапия. С учетом наличия разных вариантов сочетаний фармакологических препаратов важно учитывать индивидуальные особенности пациента, включающие клинический профиль, наличие сопутствующих заболеваний и особенности течения заболевания. У достаточно большого числа пациентов клиническое значение может иметь возможность сохранения функции β -клеток, воздействие на инсулинорезистентность, снижение скорости прогрессирования атеросклероза. Назначение фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона (препарат Инкресинк®) можно в полной мере отнести к патогенетически оправданной терапии **с точки зрения патогенеза заболевания, поскольку механизм действия обоих препаратов** обеспечивает устойчивое сахароснижающее действие, а также потенциальное кардиопротективное влияние.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Моргунова Татьяна Борисовна (Tatyana V. Morgunova) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: tanmorgun@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-1500-1586>

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск (дополненный) / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Москва, 2021.
2. Colosia A.D., Palencia R., Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013. Vol. 6. P. 327–338. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S51325>
3. Bansilal S., Farkouh M.E., Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis // *Am.J. Cardiol.* 2007. Vol. 99, N 4A. P. 6B–14B. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.002>
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет.* 2016. Т. 19, № 2. С. 104–112.
5. Ling J., Montvida O., Khunti K. et al. Therapeutic inertia in the management of dyslipidaemia and hypertension in incident type 2 diabetes and the resulting risk factor burden: Real-world evidence from primary care // *Diabetes Obes. Metab.* 2021. Vol. 23, N 7. P. 1518–1531. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14364>
6. Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L., Wolden M.L., Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes // *Cardiovasc. Diabetol.* 2015. Vol. 14. P. 100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0260-x>
7. Nanjan M.J., Mohammed M., Kumar B.R., Chandrasekar M.J.N. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: a critical review // *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 77. P. 548–567. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.009>
8. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356, N 24. P. 2457–2471. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>
9. Dormandy J.S., Charbonnel B., Eckland D. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366, N 9493. P. 1279–1289. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)
10. Lebovitz H.E., Dole J.F., Patwardhan R., Rappaport E.B., Freed M.I.; Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86, N 1. P. 280–288. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7157>
11. Goldberg R.B., Kendall D.M., Deeg M.A., Buse J.B., Zagar A.J., Pinaire J.A. et al.; GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28, N 7. P. 1547–1554. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.7.1547> PMID: 15983299.
12. Aronoff S., Rosenblatt S., Braithwaite S., Egan J.W., Mathisen A.L., Schneider R.L. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23, N 11. P. 1605–1611. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.11.1605>
13. Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., Gabbay R.A., Green J., Maruthur N.M. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care.* 2022. Vol. 45, N 11. P. 2753–2786. DOI: <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
14. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., Bannuru R.R., Brown F.M., Bruemmer D. et al.; on behalf of the American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023 // *Diabetes Care.* 2023. Vol. 46, suppl. 1. P. S 41–S 48. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc23-S003>
15. Diani A.R., Sawada G., Wyse B., Murray F.T., Khan M. Pioglitazone preserves pancreatic islet structure and insulin secretory function in three murine models of type 2 diabetes // *Am.J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 286, N 1. P. E 116–E 122. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00331.2003>
16. Yin H., Park S.Y., Wang X.J. et al. Enhancing pancreatic Beta-cell regeneration in vivo with pioglitazone and alogliptin // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 6. Article ID e65777. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065777>
17. Ishida H., Takizawa M., Ozawa S. et al. Pioglitazone improves insulin secretory capacity and prevents the loss of beta-cell mass in obese diabetic db/db mice: possible protection of beta cells from oxidative stress // *Metabolism.* 2004. Vol. 53, N 4. P. 488–494. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2003.11.021>
18. Goldberg R.B., Kendall D.M., Deeg M.A. et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28, N 7. P. 1547–1554. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.7.1547>
19. Tan M.H., Baksi A., Krahulec B. et al. Comparison of pioglitazone and glimepiride in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28, N 3. P. 544–550. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.544>
20. Charbonnel B., Scherthner G., Brunetti P. et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of glimepiride or metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a 42-month, open-label, observational, primary care study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22, N 6. P. 1211–1215. DOI: <https://doi.org/10.1185/030079906X112598>
21. Hanefeld M., Pfutzner A., Forst T., Lubben G. Glycemic control and treatment failure with pioglitazone versus glibenclamide in type 2 diabetes mellitus: a 42-month, open-label, observational, primary care study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22, N 6. P. 1211–1215. DOI: <https://doi.org/10.1185/030079906X112598>
22. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355, N 23. P. 2427–2443. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066224>
23. Erdmann E., Dormandy J., Charbonnel B. et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49, N 17. P. 1772–1780. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.048>
24. Wilcox R., Bousser M., Betteridge D.J. et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events 04) // *Stroke.* 2007. Vol. 38, N 3. P. 865–873. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257974.0631749>
25. De Jong M., Vander Worp H.B., Vander Graaf Y. et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials // *Cardiovasc. Diabetol.* 2017. Vol. 16, N 1. P. 134. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0617-4>
26. Spence J.D., Viscoli C.M., Inzucchi S.E. et al. Pioglitazone therapy in patients with stroke and prediabetes: a post hoc analysis of the IRIS randomized clinical trial // *JAMA Neurol.* 2019. Vol. 76, N 5. P. 526–535. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0079>
27. Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B. et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial // *JAMA.* 2006. Vol. 296, N 21. P. 2572–2581. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.296.21.joc60158>
28. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // *Circulation.* 2007. Vol. 115, N 4. P. 459–467. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875>
29. Marx N., Wohrle J., Nusser T. et al. Pioglitazone reduces neointima volume after coronary stent implantation: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in nondiabetic patients // *Circulation.* 2005. Vol. 112. P. 2792–2798.
30. Nishio K., Sakurai M., Kusuyama T. et al. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. P. 101–106.
31. Riche D.M., Valderama R., Henyan N.N. Thiazolidinediones and risk of repeat target vessel revascularization following percutaneous coronary intervention: a meta-analysis // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. P. 384–388.
32. DeFronzo R.A., Inzucchi S., Abdul-Ghani M., Nissen S.E. Pioglitazone: the forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2019. Vol. 16, N 2. P. 133–143. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479164118825376>
33. Scherthner G., Matthews D.R., Charbonnel B. et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89, N 12. P. 6068–6076. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030861>
34. Mudaliar S., Chang A.R., Henry R.R. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications // *Endocr. Pract.* 2003. Vol. 9. P. 406–416. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP.9.5.406>
35. Guan Y., Hao C., Cha D.R. et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption // *Nat. Med.* 2005. Vol. 11. P. 861–866. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1278>
36. Kasliwal R., Wilton L.V., Shakir S.A. Monitoring the safety of pioglitazone: results of a prescription-event monitoring study of 12,772 patients in England // *Drug Saf.* 2008. Vol. 31. P. 839–850. DOI: <https://doi.org/10.2165/00002018-200831100-00003>
37. Eldor R., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity, and insulin se-

cretion // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36, suppl. 2. P. S 162–S 174. DOI: <https://doi.org/10.2337/dcS13-2003>

38. Clarke G.D., Solis-Herrera C., Molina-Wilkins M. et al. Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in subjects with diabetes // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40, N 11. P. 1530–1536. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc17-0078>

39. Erdmann E., Charbonnel B., Wilcox R.G. et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08) // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30, N 11. P. 2773–2778. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc07-0717>

40. Charbonnel B.H., Matthews D.R., Scherthner G. et al. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial // *Diabet. Med.* 2005. Vol. 22, N 4. P. 399–405. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01426.x>

41. Dormandy J., Bhattacharya M., van Troostenburg de Bruyn A.R.; PROactive Investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive // *Drug Saf.* 2009. Vol. 32, N 3. P. 187–202. DOI: <https://doi.org/10.2165/00002018-200932030-00002>

REFERENCES

1. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 10th edition (expanded). In: I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A. Yu. Mayorov (eds). Moscow, 2021. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12802> (in Russian)

2. Colosia A.D., Palencia R., Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013; 6: 327–38. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S51325>

3. Bansilal S., Farkouh M.E., Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2007; 99 (4A): 6B–14B. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.002>

4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]*. 2016; 19 (2): 104–12. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17> (in Russian)

5. Ling J., Montvida O., Khunti K., et al. Therapeutic inertia in the management of dyslipidaemia and hypertension in incident type 2 diabetes and the resulting risk factor burden: Real-world evidence from primary care. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23 (7): 1518–31. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14364>

6. Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L., Wolden M.L., Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0260-x>

7. Nanjan M.J., Mohammed M., Kumar B.R., Chandrasekar M.J.N. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: a critical review. *Bioorg Chem.* 2018; 77: 548–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.009>

8. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356 (24): 2457–71. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>

9. Dormandy J.S., Charbonnel B., Eckland D., et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366 (9493): 1279–89. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)

10. Lebovitz H.E., Dole J.F., Patwardhan R., Rappaport E.B., Freed M.I.; Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (1): 280–8. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7157>

11. Goldberg R.B., Kendall D.M., Deeg M.A., Buse J.B., Zagar A.J., Pinaire J.A., et al.; GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care.* 2005; 28 (7): 1547–54. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.7.1547> PMID: 15983299.

12. Aronoff S., Rosenblatt S., Braithwaite S., Egan J.W., Mathisen A.L., Schneider R.L. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care.* 2000; 23 (11): 1605–11. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.11.1605>

13. Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., Gabbay R.A., Green J., Maruthur N.M., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022; 45 (11): 2753–86. DOI: <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>

14. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., Bannuru R.R., Brown F.M., Bruemmer D., et al.; on behalf of the American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023; 46 (suppl 1): S 41–8. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc23-S003>

15. Diani A.R., Sawada G., Wyse B., Murray F.T., Khan M. Pioglitazone preserves pancreatic islet structure and insulin secretory function in three murine models of type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 286 (1): E 116–22. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00331.2003>

42. Rosenstock J., Inzucchi S.E., Seufert J., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33, N 11. P. 2406–2408. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc10-0159>

43. Bosi E., Ellis G.C., Wilson C.A., Fleck P.R. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13, N 12. P. 1088–1096. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01463.x>

44. DeFronzo R.A., Burant C.F., Fleck P., Wilson C., Mekki Q., Pratley R.E. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, N 5. P. 1615–1622. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2243>

45. Kim H.J., Jeong I.K., Hur K.Y. et al. Comparison of efficacy of glimepiride, alogliptin, and alogliptin-pioglitazone as the initial periods of therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus: an open-label, multicenter, randomized, controlled study // *Diabetes Metab. J.* 2022. Vol. 46, N 5. P. 689–700. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0183>

16. Yin H., Park S.Y., Wang X.J., et al. Enhancing pancreatic Beta-cell regeneration in vivo with pioglitazone and alogliptin. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e65777. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065777>

17. Ishida H., Takizawa M., Ozawa S., et al. Pioglitazone improves insulin secretory capacity and prevents the loss of beta-cell mass in obese diabetic db/db mice: possible protection of beta cells from oxidative stress. *Metabolism.* 2004; 53 (4): 488–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2003.11.021>

18. Goldberg R.B., Kendall D.M., Deeg M.A., et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care.* 2005; 28 (7): 1547–54. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.7.1547>

19. Tan M.H., Baksi A., Krahulec B., et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28 (3): 544–50. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.544>

20. Charbonnel B., Scherthner G., Brunetti P., et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48 (6): 1093–104. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1751-1>

21. Hanefeld M., Pfutzner A., Forst T., Lubben G. Glycemic control and treatment failure with pioglitazone versus glibenclamide in type 2 diabetes mellitus: a 42-month, open-label, observational, primary care study. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22 (6): 1211–5. DOI: <https://doi.org/10.1185/030079906X112598>

22. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006; 355 (23): 2427–43. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066224>

23. Erdmann E., Dormandy J., Charbonnel B., et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (17): 1772–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.048>

24. Wilcox R., Bousser M., Betteridge D.J., et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke.* 2007; 38 (3): 865–73. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257974.06317.49>

25. De Jong M., Vander Worp H.B., Vander Graaf Y., et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16 (1): 134. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0617-4>

26. Spence J.D., Viscoli C.M., Inzucchi S.E., et al. Pioglitazone therapy in patients with stroke and prediabetes: a post hoc analysis of the IRIS randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2019; 76 (5): 526–35. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2019.0079>

27. Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B., et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA.* 2006; 296 (21): 2572–81. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.296.21.joc60158>

28. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L., et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007; 115 (4): 459–67. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875>

29. Marx N., Wöhrle J., Nusser T., et al. Pioglitazone reduces neointima volume after coronary stent implantation: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in nondiabetic patients. *Circulation.* 2005; 112: 2792–8.

30. Nishio K., Sakurai M., Kusuyama T., et al. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29: 101–6.

31. Riche D.M., Valderrama R., Henyan N.N. Thiazolidinediones and risk of repeat target vessel revascularization following percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2007; 30: 384–8.

32. DeFronzo R.A., Inzucchi S., Abdul-Ghani M., Nissen S.E. Pioglitazone: the forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2019; 16 (2): 133–43. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479164118825376>

33. Scherthner G., Matthews D.R., Charbonnel B., et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (12): 6068–76. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030861>
34. Mudaliar S., Chang A.R., Henry R.R. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocr Pract.* 2003; 9: 406–16. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP9.5.406>
35. Guan Y., Hao C., Cha D.R., et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med.* 2005; 11: 861–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1278>
36. Kasliwal R., Wilton L.V., Shakir S.A. Monitoring the safety of pioglitazone: results of a prescription-event monitoring study of 12,772 patients in England. *Drug Saf.* 2008; 31: 839–50. DOI: <https://doi.org/10.2165/00002018-200831100-00003>
37. Eldor R., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Diabetes Care.* 2013; 36 (suppl 2): S 162–74. DOI: <https://doi.org/10.2337/dcS13-2003>
38. Clarke G.D., Solis-Herrera C., Molina-Wilkins M., et al. Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in subjects with diabetes. *Diabetes Care.* 2017; 40 (11): 1530–6. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc17-0078>
39. Erdmann E., Charbonnel B., Wilcox R.G., et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care.* 2007; 30 (11): 2773–8. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc07-0717>
40. Charbonnel B.H., Matthews D.R., Scherthner G., et al. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med.* 2005; 22 (4): 399–405. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01426.x>
41. Dormandy J., Bhattacharya M., van Troostenburg de Bruyn A.R.; PROactive Investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf.* 2009; 32 (3): 187–202. DOI: <https://doi.org/10.2165/00002018-200932030-00002>
42. Rosenstock J., Inzucchi S.E., Seufert J., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33 (11): 2406–8. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc10-0159>
43. Bosi E., Ellis G.C., Wilson C.A., Fleck P.R. Alogliptin as a third oral anti-diabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13 (12): 1088–96. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01463.x>
44. DeFronzo R.A., Burant C.F., Fleck P., Wilson C., Mekki Q., Pratley R.E. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (5): 1615–22. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2243>
45. Kim H.J., Jeong I.K., Hur K.Y., et al. Comparison of efficacy of glimepiride, alogliptin, and alogliptin-pioglitazone as the initial periods of therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus: an open-label, multicenter, randomized, controlled study. *Diabetes Metab J.* 2022; 46 (5): 689–700. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0183>